

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

70635

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup>:</b> <b>A61K 31/565 // (A61K 31/565, 31:565) (A61K 31/565, 31:135)</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 96/19997</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> <b>4. Juli 1996 (04.07.96)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> <b>PCT/EP95/05106</b>		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> <b>23. December 1995 (23.12.95)</b>			
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> <b>P 44 47 402.4      23. December 1994 (23.12.94)      DE</b>		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
<b>(71) Anmelder:</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).			
<b>(72) Erfinder:</b> CHWALISZ, Kristof; Lobbersteig 7a, D-13505 Berlin (DE). STÖCKEMANN, Klaus; Holsteinische Strasse 33, D-12161 Berlin (DE).			

**(54) Title:** COMPOUNDS WITH PROGESTERONE-ANTAGONISTIC AND ANTI-OESTROGEN PROPERTIES INTENDED FOR COMBINED USE IN FEMALE CONTRACEPTION

**(54) Bezeichnung:** PROGESTERONANTAGONISTISCH- UND ANTIÖSTROGEN WIRKSAME VERBINDUNGEN ZUR GEMEINSAMEN VERWENDUNG FÜR DIE WEIBLICHE KONTRAZEPTION

**(57) Abstract**

The invention concerns the use of at least one compound with progesterone-antagonistic properties and at least one compound with anti-oestrogen properties, each in a dose which would not in itself inhibit ovulation, in a single dosing unit, in order to prepare medicaments for female contraception.

**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) und mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener (AO) Wirkung, jeweils in nicht-ovulationshemmender Dosierung in einer einzelnen Dosiseinheit, zur Herstellung von Arzneimitteln zur weiblichen Kontrazeption.

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Oesterreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Progesteronantagonistisch- und antiöstrogen wirksame Verbindungen zur gemeinsamen Verwendung für die weibliche Kontrazeption

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) und mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener (AO) Wirkung, jeweils in nicht-ovulationshemmender Dosierung in einer einzelnen Dosiseinheit, zur Herstellung von Arzneimitteln zur weiblichen Kontrazeption.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel entfalten ihre empfängnisverhütende Wirkung auf der Basis der Rezeptivitätshemmung, indem eine Einnistung einer befruchteten Eizelle in die Uterusschleimhaut verhindert wird, ohne daß die Ovulation bzw. der Zyklus gestört wird.

Bereits auf der ganzen Welt hat sich der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva zu einem gesellschaftlichen Faktor entwickelt, der nicht mehr wegzudenken ist. Besonders unter dem Aspekt der sich nach wie vor rasant entwickelnden Weltbevölkerung ist eine Weiterentwicklung der bislang bewährten Methoden zur Fertilitätskontrolle unbedingt erforderlich.

Der Einsatz von kompetitiven Progesteronantagonisten in der weiblichen Fertilitätskontrolle wird sowohl bei diversen Tierspezies als auch am Menschen schon seit einigen Jahren diskutiert, wie den nachfolgend aufgeführten Publikationen entnommen werden kann, wobei insbesondere der Einsatz von RU 486 (11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; EP-A-0057115) in diesem Zusammenhang aufgeführt wurde:

Collins et al., Blockade of the spontaneous mid-cycle gonadotropin surge in monkeys by RU 486; A progesterone antagonist or agonist. J. Cli. Metab., 63:1270-1276 (1986);

Croatto, H.B., Salvatierra 1990 Cyclic use of antigestagens for fertility control. IIIrd International Symposium on Contraception, Heidelberg, June 19-23, 1990;

Danford et al., Contraceptive potential of RU 486 by ovulation inhibition. III. Preliminary observations on once weekly administration. *Contraception* **40**: 195-200 (1989);

Kekkonen et al., Lähteenmäki P 1990 Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogestrone RU 486 and synthetic progestin. *Fertil Steril [Fertile Sterile]* **53**: 4747 (1990);

Puri et al., Gonadal and pituitary responses to progesterone antagonist ZK 98 299 during the follicular phase of the menstrual cycle in bonnet monkeys. *Contraception* **39(2)**: 227-243 (1989);

Puri et al., Contraceptive potential of a progesterone antagonist ZK 98 734 ((Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4,9-dien-3-on): Effect on folliculogenesis, ovulation and corpus luteum function in bonnet monkeys. In Moudgal et al., (eds) (1990).

Der kontrazeptive Effekt eines Progesteronantagonisten ist einerseits von der ovulationshemmenden Wirkung anderseits von direkten Effekten auf das Endometrium bedingt.

Hierbei ist zu erwähnen, daß diejenige Dosierung eines kompetitiven Progesteronantagonisten, welche einen ovulationsinhibierenden Effekt hervorruft, sehr stark von dem jeweiligen kompetitiven Progesteronantagonisten abhängt:

Bei Progesteronantagonisten vom RU 486-Typ handelt sich um wenig-dissozierte Verbindungen mit einer stark ausgeprägten ovulationshemmenden Wirkung.

Bei Progesteronantagonisten vom Onapriston-Typ handelt sich um endometriumsspezifische (stark-dissozierte) Verbindungen, die die Ovulation erst bei hohen Dosierungen hemmen. Eine chronische Behandlung mit derartigen Progesteronantagonisten führt zur Wachstumsretardierung des Endometriums, wobei der ovarielle und menstruelle Zyklus nicht gestört wird. Im Endometrium kommt es zur Degeneration von endometrialen Drüsen und zur Verdichtung des Stromas, so daß die Implantation eines befruchteten Eies verhindert wird (Hemmung der Rezeptivität).

Die Klasse von 11 $\beta$ -Aryl- oder 11 $\beta$ ,19-Arylen-substituierten Steroiden wird pharmakologisch nach ihrem stark progesteron- bzw. glukocortikoid-antagonistischen Effekt unterschieden. So kann RU 468 einerseits für einen therapeutisch induzierten Schwangerschaftsabbruch (die humane abortive Dosis in Kombination mit einem

Prostaglandin liegt bei 200-600 mg; EP-A 0 139 608), andererseits aber auch über seine antagonistische Wirkung am Glucocortikoid-Rezeptor zur Therapie des Cushing-Syndroms eingesetzt werden.

Eine andere Möglichkeit der Verwendung kompetitiver Progesteronantagonisten für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sogenannte "LH+2"-Behandlung, wird von Swahn et al. [The effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, Human Reproduction 5(4): 402-408 (1990)] vorgeschlagen, indem 2 Tage nach dem Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) im Menstruationszyklus der Frau (das ist im allg. am Tag 14, 15 oder 16) einmalig eine ovulationshemmende Dosiseinheit RU 486 verabreicht wird (luteale Kontrazeption). Eine Behandlung mit RU 486 in diesem Abschnitt des Menstruationszyklus führt nicht zur Störung des Zyklus. Applikation von RU 486 in anderen Phasen des Zyklus führt bei Dosierungen oberhalb von 1 mg/Tag entweder zur Amenorrhoe bzw. zu einer Abbruchblutung. Allerdings besitzt dieses Verfahren keine praktische Bedeutung, da die einfache und genaue zeitliche Bestimmung des LH-Peaks immer noch ein Problem darstellt.

Von Glasier et al. [Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception, The New England J. of Med. 327: 1041-1044 (1992)] wird auch die Verwendung von RU 486 für die postkoitale Kontrazeption (emergency postcoital contraception) beschrieben. Die Methode zeigt neben einer hohen Wirksamkeit ein geringes Ausmaß von Nebenwirkungen. Bei einem hohen Prozentsatz der Frauen dieser Studie trat eine Verlängerung des Zyklus auf. Dieser Effekt ist primär auf die antiovulatorische Wirkung von RU 486 zurückzuführen.

Des weiteren wird in WO 93/23020 beschrieben, daß kompetitive Progesteronantagonisten in einer Dosis, die sowohl unterhalb der abortiven als auch ovulationsinhibierenden Dosierung liegt, zur weiblichen Fertilitätskontrolle verwendet werden können. Es handelt sich hier um eine im allgemeinen wöchentliche, bzw. mehrfache und damit regelmäßige Applikation.

Ebenso beschreibt die EP-A 0 219 447, welche Effekte die tägliche Gabe eines Progesteronantagonisten während der folliculären, bzw. optional auch der lutealen Phase des weiblichen Zyklus in einem Zeitraum von bis zu 4 Tagen in einer Dosierung

von 10-200 mg bezüglich des endometrialen Differenzierungszustandes auslöst. Die hierbei resultierenden Veränderungen am Endometrium werden hinsichtlich des Nidationszeitpunktes für die in-vitro-Fertilisation genutzt.

Von Batista et al. [Daily administration of the progesterone antagonist RU 486 prevents implantation in the cycling guinea pig. Am. J. Obstet. Gynecol. 165: 82-86 (1991)] wird auch die Verwendung von RU 486 für die weibliche Fertilitätskontrolle beschrieben, welche durch tägliche Einnahme, präkoital und den gesamten weiteren Zyklus hindurch, in einer ovulationshemmenden Dosis die Nidation beim Meerschweinchen verhindert.

Von Kawano et al. [Effect of RU 486 on Glycogen Metabolism in Endometrium. Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica, 41: 1507-1511, (1989)] wird am Rattenmodell der Einfluß von RU 486 in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht auf den endometrialen Glykogen-Metabolismus beschrieben, so daß eine erfolgreiche Eiimplantation gestört wird. Die Applikation erfolgt allerdings am Tag 2 oder 4 der Schwangerschaft.

Die hormonelle Steuerung der Implantation ist speziesabhängig. Bei allen bisher untersuchten Säugetieren ist die Anwesenheit des ovariellen Progesterons für eine erfolgreiche Implantation notwendig. Bei postkoital ovariektomierten Ratten und Mäusen, die mit Progesteron substituiert werden, kommt es allerdings ohne Östrogengabe zu keiner Implantation (Finn CA, Porter DG [1975] Implantation of ova [Chapter 6] and The control of implantation and the decidual reaction [Chapter 8]; In Finn CA and Porter [eds] The Uterus, Elek Science, London, pp 57-73; 86-95). Wird bei diesen Tierspezies Östrogen injiziert, kommt es sofort zur Implantation der Blastozyste (delayed implantation model). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß das ovarielle Östrogen bei Anwesenheit des Progesterons die Implantation bei Nagetieren induziert. Es war bereits bekannt, daß beim Meerschweinchen und Primaten die ovariellen Östrogene für die Implantation nicht essentiel sind. Bei Meerschweinchen, die nach Anpaarung ovariektomiert wurden, findet die Implantation nur nach einer Progesteronsubstitution (ohne zusätzlicher Östrogenbehandlung) statt (Deansley R [1972] Retarded embryonic development and pregnancy termination in ovariektomized guinea pigs: progesterone deficiency and decidual collapse; J Reprod Fert [1972] 28:241-247).

Sowohl Antiöstrogene als auch Östrogene in hoher Dosierung hemmen die Implantation bei Ratten und Mäusen (Martin L, Cox RJ, Emmens CW [1963] Further studies in the effects of estrogens and antiestrogens on early pregnancy in mice. J Reprod Fertil 5:239-247; Singh MM Kamboj VP [1992] Fetal resorption in rats treated with an antiestrogen in relation to luteal phase nidatory estrogen secretion. Acta endocrinol 126:444-50). Die implantationshemmende Wirkung von Antiöstrogenen mit östrogenen Partialwirkungen (Nafoxidine, Centchroman, Tamoxifen) wurde auch beim Meerschweinchen beschrieben (Wisel MS, Datta JK, Saxena RN [1994] Int J Fertil 39:156-163). Es ist unklar, ob die implantationshemmende Wirkung der oben genannten Antiöstrogene auf die antagonistische oder agonistische Wirkung zurückzuführen ist, da auch hochdosierte Östrogene die Implantation beim Meerschweinchen verhindern.

Die Verwendung von Östrogenantagonisten (Centchroman) zur Kontrazeption beim Menschen ist ebenfalls beschrieben (Nittyanand S, Kamboj VP [1992] Centchroman: contraceptive efficacy and safety profile. International Conference on Fertility Regulation, November 5-8, 1992 Bombay, India, Programme and abstracts). Allerdings treten bei wirksamen Dosierungen unerwünschte Nebenwirkungen vor, die auf die systemische Wirkung der Östrogenantagonisten zurückzuführen sind. Die Östrogendeprivation, die nach einer Langzeitbehandlung mit einem Antiöstrogen auftreten kann, limitiert zumindest deren regelmäßige Anwendung zur Kontrazeption.

Schließlich geht aus der DE-A 42 13 005 die Verwendung von Aromatasehemmern zur Empfängnisverhütung bei weiblichen Primaten im fortpflanzungsfähigen Alter in einer Dosierung, bei der der menstruelle Zyklus des weiblichen Primaten im wesentlichen unbeeinflußt bleibt, hervor. Aromatasehemmer blockieren die Biosynthese von Estrogenen aus deren metabolischen Vorstufen. Die Absoluthöhe der für die kontrazeptive Wirkung erforderlichen Tagesdosen hängt dabei ganz von der Art des verwendeten Aromatasehemmers ab. Für hochaktive Aromatasehemmer liegen die Tagesdosen in der Regel zwischen etwa 0,05 bis etwa 30 mg. Bei weniger aktiven Aromatasehemmern können die Tagesdosen auch höher liegen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Präparat für die endometriale Kontrazeption bereitzustellen (Hemmung der endometrialen Rezeptivität, postkoitale Anwendung, "Bedarfsspitze"), welches die oben genannte unerwünschte Nebenwirkung nicht zeigt und gleichzeitig eine höhere kontrazeptive

Sicherheit aufweist als die getrennte Applikation der entsprechenden Einzelkomponenten.

Unter "Bedarfspille" soll ein oral zu verabreichendes Arzneimittel verstanden werden, welches bei vorzugsweise einmaliger und praekoitaler bedarfsweiser Anwendung eine Konzeption verhindert. Ein derartiges Mittel, hergestellt unter ausschließlicher Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten, ist in der nicht veröffentlichten deutschen Patentanmeldung P 44 38 820.9 beschrieben.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß mindestens eine Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) und mindestens eine Verbindung mit antiöstrogener (AO) Wirkung, jeweils in nicht-ovulationshemmender Dosierung in einer einzelnen Dosiseinheit, gemeinsam zur Herstellung von Arzneimitteln zur weiblichen Kontrazeption verwendet werden.

Es wurde nunmehr gefunden, daß die Kombination eines Progesteronantagonisten und Antiöstrogens synergistisch die Endometriumsproliferation und -differenzierung hemmt, so daß der antifertile Effekt der Einzelkomponenten bei entsprechender Dosierung in der Kombination entweder verstärkt wird oder zur Erzielung eines mit den Einzelkomponenten bei deren separaten Anwendung vergleichbaren Effektes die Einzelkomponenten in der Kombination entsprechend niedriger dosiert werden können.

Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung mit antigestagener und mindestens eine Verbindung mit antiöstrogener Wirkung, insbesondere zur Geburtseinleitung und zum Schwangerschaftsabbruch sowie zur Behandlung gynäkologischer Störungen sowie die Verwendung mindestens einer Verbindung mit antigestagener und mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener Wirkung zur Herstellung von Arzneimitteln für die angegebenen Indikationen, sind bereits Gegenstand der EP-A 0 310 541.

Pharmazeutische Zusammensetzungen zur postkoitalen Fertilitätskontrolle, die einen kompetitiven Progesteronantagonisten (Antigestagen) sowie einen Progesteron- und Östrogensyntheseblocker enthalten, sind bereits im US-Patent 4,670,426 beschrieben. Als typische Vertreter für den zu verwendenden kompetitiven Progesteronantagonisten sind Fluocinolonacetonid, Triamcinolonacetonid, Steroide mit einem zyklischen 16,17-Acetal mit Aceton und 11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -

hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486) und äquivalente Derivate erwähnt. Der typische Gehalt liegt dabei zwischen 20 und 50 mg. Als Beispiele für den Progesteron- und Östrogensyntheseblocker sind Aminoglutethimid, 4 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dimethyl-17 $\beta$ -hydroxy-3-oxo-4 $\alpha$ ,5-epoxy-5 $\alpha$ -androstan-2 $\alpha$ -carbonitril, 20,25-Diazocholesterol und Verbindungen mit äquivalenter Aktivität angeführt und zwar in einer Dosis von 300 bis 1000 mg. Die Anwendung der Zusammensetzung hat gemäß US-Patent 4,670,426 möglichst früh innerhalb der ersten Woche nach dem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von 3 Tagen zu erfolgen; am besten sollte die Behandlung 2 bis 6 Tage fortgesetzt werden. Die Verhinderung der Nidation und somit einer Schwangerschaft wird durch den synergistischen Effekt bei der gemeinsamen Anwendung der beiden Bestandteile der Zusammensetzung bewirkt, und zwar mit einer Erfolgsrate in der Größenordnung von 90% oder mehr.

Es wurde nunmehr gefunden, daß neben Antigestagenen (kompetitiven Progesteronantagonisten) auch reine Östrogenantagonisten, wie 7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (ICI 182780), die Implantation beim Meerschweinchen hemmen. Dieser Befund deutet darauf hin, daß beim Meerschweinchen, anders als bisher angenommen, auch Östrogene eine wichtige Rolle bei der Implantation spielen.

Weiter wurde gefunden, daß beim Meerschweinchen überraschenderweise eine kombinierte Behandlung mit Progesteronantagonisten und Antiöstrogenen während der Perimplantationsphase (Tag 1-7 post coitum) eine synergistische Wirkung aufweisen. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß bei dieser Spezies die Östrogene in der Blastozyste gebildet werden. Eine ähnliche Situation kann beim Menschen existieren.

Die wesentlichen Vorteile der vorliegenden Erfindung liegen nicht zuletzt in der niedrigen Dosierung der Wirkstoffe begründet, einerseits durch die mögliche Verringerung der bei einer Monotherapie erforderlichen wirksamen Mengen durch den synergistischen Effekt, andererseits durch die Verwendung niedrigerer, nicht-ovulationsinhibierender Dosierungen. So wird der weibliche Menstruationszyklus in keiner Weise in seiner Zyklizität beeinträchtigt (wie durch ovulationshemmende Substanzen wie RU 486 verursacht) und der Organismus nicht durch unnötig hohe Mengen des kompetitiven Progesteronantagonisten bzw. des Antiöstrogens belastet. Die Verwendung einer solchen Progesteronantagonisten/Antiöstrogen-Kombination

bietet eine sichere Empfängnisverhütung, d.h. die regelmäßige Einnahme eines derartigen Medikamentes (täglich, regelmäßig alle 3 bis 7 Tage) verhindert die Einnistung der Blastozyste ohne Beeinflussung des Zyklus. Ferner wird die kontrazeptive Sicherheit nach einer einmaligen, bedarfsorientierten präkoitalen Einnahme unabhängig von dem Einnahmetag im Zyklus ("Bedarfspille") bzw. nach einer postkoitalen Behandlung erhöht.

Durch die Dosisreduktion des Antiöstrogens ist nicht mit einer Östrogendeprivation zu rechnen. Es kann so eine endometriumselektive Wirkung des Antiöstrogens erreicht und eine ungünstige Wirkung aufgrund einer Östrogendeprivation an anderen Organen, beispielsweise am Knochen, vermieden werden.

Das Gewichtsverhältnis beider Komponenten in dem neuen Arzneimittel kann dabei in weiten Grenzen variiert werden. So können sowohl gleiche Mengen PA und AÖ als auch ein Überschuß einer der beiden Komponenten eingesetzt werden. PA und AÖ werden gemeinsam, getrennt, gleichzeitig in einem Gewichtsverhältnis von im wesentlichen 50:1 bis 1:50, vorzugsweise 25:1 bis 1:25, und insbesondere 10:1 bis 1:10 verwendet. Die gleichzeitige Gabe ist bevorzugt. Vorzugsweise können PA und AÖ kombiniert in einer Dosiseinheit appliziert werden.

Die beiden Komponenten können einmal täglich oder intermittierend alle 3-6 Tage über den gesamten Zyklus appliziert werden. Sie können auch einmalig präkoital (nach Bedarf; "Bedarfs-Pille") unabhängig vom Zeitpunkt des Menstruationszyklus oder postkoital angewandt werden. Bei der präkoitalen Anwendung wird der Progesteronantagonist höher dosiert, allerdings unterhalb der ovulationshemmenden Dosierung.

Als kompetitive Progesteronantagonisten kommen alle Verbindungen in Frage, die die Wirkung des Progesterons am Gestagenrezeptor (Progesteronrezeptor) kompetitiv blockieren und dabei keine eigene gestagene Aktivität zeigen; die Blockade kann durch die verabreichte Substanz selbst oder durch deren Metaboliten bewirkt werden.

Bei den kompetitiven Progesteronantagonisten handelt sich gemäß vorliegender Erfindung vorzugsweise um endometriumsspezifische (dissozierte) Verbindungen die höchstensfalls eine schwache antiovulatorische Aktivität aufweisen. Es können auch nicht-dissozierte Progesteronantagonisten angewandt werden, wobei dann deren

Dosierung unterhalb der ovulationsinhibierenden Dosis liegt. Beispielsweise kommen folgende Steroide infrage:

11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486),

11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)-18a-homoestra-4,9-dien-3-on und

11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17a $\beta$ -hydroxy-17a $\alpha$ -(1-propinyl)-17a-homoestra-4,9,16-trien-3-on (alle EP-A 0 057 115),

17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-on (Steroids 37 (1981), 361-382),

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (EP-A 0 190 759), 4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on

4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -[4-(dimethylamino)phenyl]-7 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 $\alpha$ -chola-4,9,20-trien-3-on (alle US-A 4,386,085)

sowie

die in der EP-A 0 277 676 beschriebenen 11 $\beta$ -Aryl-14 $\beta$ -estradiene und -triene, die 19,11 $\beta$ -überbrückten Steroide, die Gegenstand der EP-A-0 283 428 sind, die aus der EP-A-0 289 073 hervorgehenden 11 $\beta$ -Aryl-6-alkyl (bzw. 6-Alkenyl oder 6-alkinyl)-estradiene und -pregnadiene und die aus der EP-A-0 321 010 bekannten 11 $\beta$ -Aryl-7-methyl (bzw. 7-ethyl)-estradiene sowie die 10 $\beta$ -H-Steroide der EP-A-0 404 283, beispielsweise (Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-17 $\beta$ -ol.

Weiterhin seien als typische Vertreter erfindungsgemäß zu verwendender, kompetitiver Progesteronantagonisten beispielsweise genannt:

11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on (EP-A-0 129 499);

(Z)-11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on (EP-A-0 190 759);

(Z)-6'-(4-Cyanphenyl)-9,11 $\alpha$ -dihydro-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on und

(Z)-9,11 $\alpha$ -Dihydro-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on  
17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-11 $\beta$ -[4-(1-methylethenyl)phenyl]-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on (**ZK 131 535**)  
11 $\beta$ -[4-(3-Furanyl)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on (**ZK 135 695**)  
(Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on  
(E)-11 $\beta$ -[4-[(Acetyloxy)imino]methyl]phenyl]-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)estra-4,9-dien-3-on  
(E)-11 $\beta$ -[4-[[[(Ethoxycarbonyl)oxy]imino]methyl]phenyl]-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)estra-4,9-dien-3-on

Bei den letztgenannten PAs handelt es sich um solche vom dissoziierten Typ, bei denen bei einer bestimmten Schwelldosis Veränderungen des Endometriums beobachtet werden, während die Ovulation (zentrale Wirkung) nicht gehemmt wird. Der Quotient aus ovulationshemmender und abortiver Dosis (Dissoziationsfaktor) kann als ein Maß für die Dissoziation dienen. Dissozierte PAs sind im Rahmen vorliegender Erfindung bevorzugt.

Die Aufzählung der PAs ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet. Neuerdings sind auch nicht-steroidale, am Progesteronrezeptor als Antagonisten wirksame Verbindungen bekannt geworden (WO-A 93/21145), die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

Die kompetitiven Progesteronantagonisten können zum Beispiel lokal, topisch, enteral, transdermal oder parenteral appliziert werden. Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe, intrauterine Freisetzungssysteme (IUDs) oder transdermale Systeme wie Hautpflaster in Frage.

Eine Dosierungseinheit enthält etwa 0,25 bis 50 mg 11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten.

Wirkäquivalente Mengen werden im Niditationshemmtest am Meerschweinchen (Behandlung Tag 1-7 post coitum) ermittelt.

Erfolgt die Applikation des erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Mittels durch ein Implantat, einen Vaginalring, ein IUD oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart ausgebildet sein, daß die durch sie täglich freigesetzte Dosis des kompetitiven Progesteronantagonisten in diesem Bereich von 0,25 bis 50 mg liegt.

Die erfindungsgemäß zu applizierende Dosis eines kompetitiven Progesteronantagonisten kann im nicht-ovulationshemmenden sowie nicht-abortauslösenden Dosisbereich des betreffenden Progesteronantagonisten liegen.

Als antiöstrogen wirkende Verbindungen kommen erfindungsgemäß in erster Linie Östrogenantagonisten (kompetitive Antiöstrogene) infrage. Östrogenantagonisten gemäß vorliegender Erfindung können sowohl von Steroiden abgeleitet oder nicht-steroidale Verbindungen sein. Unter Östrogenantagonisten gemäß vorliegender Erfindung sollen nur solche Verbindungen verstanden werden, die möglichst selektiv wirken, d.h. die im wesentlichen nur die Wirkung von Östrogenen hemmen und/oder deren Konzentration senken.

Die Östrogenantagonisten wirken, indem sie Östrogen vom Rezeptor verdrängen.

Als Östrogenantagonisten kommen alle gebräuchlichen Verbindungen mit kompetitiver antiöstrogener Wirkung am Rezeptor in Betracht. Sie können etwa in gleichen Mengen eingesetzt werden wie die bereits im Handel befindlichen Östrogenantagonisten, das heißt die tägliche Dosis beträgt etwa 5-100 mg für Tamoxifen oder die biologisch äquivalente Menge eines anderen Östrogenantagonisten.

Als nicht-steroidale Östrogenantagonisten seien beispielsweise genannt:

(Z)-N,N-Dimethyl-2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]ethanamin (Tamoxifen), 1-[2-[4-(3,4-Dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1-naphthalinyl)phenoxy]ethyl]pyrrolidin-hydrochlorid (Nafoxidin).

$\alpha$ -[4-[2-(Diethylamino)ethoxy]phenyl]-4-methoxy- $\alpha$ -phenylbenzenethanol (Mer-25), [6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-benzothienyl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]methanon-hydrochlorid (Raloxifen), (3*R*-*trans*)-3,4-Dihydro-2,2-dimethyl-7-methoxy-3-phenyl-4-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]phenyl]-2*H*-1-benzopyran (Centchroman),

weiter Verbindungen vom 1,1,2-Triphenylbut-1-en-Typ, insbesondere das 3,3'-(2-Phenyl-1-buten-1-yliden)bis[phenol]-diacetat [J. Cancer Res. Clin. Oncol., (1986), 112, S. 119-124];

ferner kommen als steroidale Östrogenantagonisten beispielsweise infrage:

17 $\alpha$ -Ethinyl-11 $\alpha$ -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 16 $\beta$ -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol,  
*N*-Butyl-11-(3,17 $\beta$ -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-*N*-methylundecansäureamid und  
7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol.

Erfnungsgemäß bevorzugt sind in jedem Fall solche Östrogenantagonisten, die besonders stark und möglichst selektiv am Endometrium wirken (beispielsweise Tamoxifen, Nafoxidin, 7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol).

Die Schwellendosis für endometriumselektive Wirkung wird an ovarektomierten, estradiolsubstituierten Ratten ermittelt. Als Parameter dient die mitotische Aktivität (Proliferationsmarker: PCNA). Als Schwellendosis gilt diejenige Menge des Östrogenantagonisten, bei der nur ein Effekt am Uterus, nämlich eine Hemmung der estrogeninduzierten Proliferation des Endometriums, beobachtet wird.

Als Antiöstrogene gemäß vorliegender Erfindung können auch Aromatasehemmer in Verbindung mit Progesteronantagonisten verwendet werden. Aromatasehemmer unterdrücken die Synthese der Östrogene aus deren Vorstufen. Beispiele für Aromatasehemmer sind Atamestan = 1-Methylandrosta-1,4-dien-3,17-dion (DE-A 33 22 285), Pentrozol = 5-[Cyclopentyliden(1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-thiophencarbonitril (EP-A 0 411 735) oder 4-(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5- $\alpha$ ]pyridin-5-yl)benzonitril-monohydrochlorid (Cancer Res., 48, S. 834-838, 1988).

Die Verwendung von Östrogenantagonisten ist aber gegenüber derjenigen von Aromatasehemmern in jedem Fall bevorzugt, da die Östrogenantagonisten die Serum-

Östrogenkonzentration nicht beeinflussen und somit eine Beeinträchtigung des Zyklus vermieden wird.

Eine AÖ-Dosiseinheit enthält 0.01-100 mg Tamoxifen oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung.

Ihre Formulierung kann analog wie die der Progesteronantagonisten erfolgen.

Progesteronantagonistisch- und antiöstrogen wirksame Verbindungen können z. B. lokal, topisch, enteral oder parenteral appliziert werden.

Vorzugsweise kommen der Progesteronantagonist und das Antiöstrogen in einer gemeinsamen Dosierungseinheit zur Anwendung.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung:

**Beispiel 1**

10,0 mg	$11\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on
140,5 mg	Laktose
69,5 mg	Maisstärke
2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette
=====	

**Beispiel 2**

20,0 mg	Tamoxifen (Antiestrogen mit agonistischer Partialwirkung)
50,0 mg	$11\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on
105,0 mg	Laktose
40,0 mg	Maisstärke
2,5 mg	Poly-N-Vinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
220,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettensprese hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die erfundungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichtentablette gepreßt werden.

**Beispiel 3**

5,0 mg	$7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (reines Antiestrogen)
50,0 mg	$11\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on

110,0 mg Lactose  
50,0 mg Maisstärke  
2,5 mg Poly-N-Vinylpyrrolidon 25  
2,0 mg Aerosil  
0,5 mg Magnesiumstearat  
220,0 mg Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die erfundungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichttablette gepreßt werden.

#### Beispiel 4

0,5 mg 11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on  
0,2 mg 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (reines Antiestrogen)  
159,5 mg Lactose  
54,8 mg Maisstärke  
2,5 mg Poly-N-Vinylpyrrolidon 25  
2,0 mg Aerosil  
0,5 mg Magnesiumstearat  
220,0 mg Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die erfundungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichttablette gepreßt werden.

**Beispiel 5****Zusammensetzung einer öligen Lösung:**

100,0 mg Tamoxifen  
343,4 mg Rizinusöl  
608,6 mg Benzylbenzoat  
1052,0 mg = 1 ml

Die Lösung wird in eine Ampulle gefüllt

**Beispiel 6**

5,0 mg 11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU-38486),  
10,0 mg (Z)-N,N-Dimethyl-2-[4-(1,2-diphenyl-1-but enyl)phenoxy]ethanamin,  
(Tamoxifen; Antiestrogen mit agonistischer Partialwirkung)  
140,0 mg Laktose  
60,5 mg Maisstärke  
2,5 mg Poly-N-Vinylpyrrolidon 25  
2,0 mg Aerosil  
220,0 mg Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer  
Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die  
erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit jeweils der Hälfte der oben  
angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischichtentablette gepreßt  
werden.

### Pharmakologische Beobachtungen

#### Versuch 1:

Die Versuche wurden an intakten Meerschweinchen mit normalem Zyklus durchgeführt. Die Behandlung wurde am Tag 1 post coitum angefangen. Die Tiere wurden über 6 Tage mit Vehikel (Benzylbenzoat/Rizinusöl), bzw. dem Tamoxifen in einer Dosis von 0,3, 1, 3 mg/Tag/Tier oder der progesteronantagonistisch wirksamen Verbindung Onapriston (0,3, 1,0, 3,0 mg/Tag/Tier), jeweils alleine, oder mit einer Kombination beider Verbindungen behandelt. Die Substanzen wurden subkutan appliziert. Als Parameter dient die Zahl der Implantationstellen am Tag 12 post coitum.

Die Kombination von Schwellendosen beider Komponenten (AG 0,3, 1 mg/ AÖ ca. 0,3, 1 mg) führt zu einer signifikanten Zunahme der Wirksamkeit (100%ige Implantationshemmung bei 1 mg AG + 1 mg AÖ und 1 mg AG + 0,3 mg AÖ) nach sechstägiger Behandlung (Abb. 1). Die synergistische Wirkung beider Komponenten ist nach einer Behandlung über 8 Tage noch stärker ausgeprägt.

#### Versuch 2

Die Versuche wurden an intakten Meerschweinchen mit normalem Zyklus durchgeführt. Die Behandlung wurde an Tag 1 p.c. angefangen. Die Tiere (n=6/Gruppe) wurden über 6 Tage mit Vehikel (Benzylbenzoat/Rizinusöl), bzw Tamoxifen/Antigestagen in einer Dosis von 0,3, 1, 3 mg/kg/Tier oder der progesteronantagonistisch wirksamen Verbindung (Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on jeweils alleine oder mit einer Kombination beider Verbindungen behandelt. Die Substanzen wurden s.c. appliziert. Als Parameter dient die Zahl der nichtgraviden Tiere an Tag 12.

Die Kombination von Schwellendosen (0,3 mg (Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on (ZK 137.316) + 0,3 mg AÖ) führt zu einer signifikanten Zunahme der Wirksamkeit (ca. 80% Rezeptivitäts hemmung).

Abb. 2)

Versuch 3

Die Versuche wurden an intakten Meerschweinchen mit normalem Zyklus über einen Behandlungszeitraum von 2 Zyklen durchgeführt. Die Anpaarung fand im zweiten Zyklus statt.

Dosen von Onapriston: 0,1, 0,25, 0,5, 1,0 und 3,0 mg täglich s.c.

Dosen von Tamoxifen: 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 3,0 und 10,0 mg täglich s.c.

Die Kombination jeweils nur marginal wirksamer Einzeldosen (Onapriston 0,5 mg; Tamoxifen 0,5 mg) führt zu einer deutlichen Wirkungsverstärkung (Synergismus). Nur bei Verwendung einer Kombination im Sinne vorliegender Erfindung lässt sich eine vollständige Vermeidung von Schwangerschaften erzielen. In dem genannten Dosisbereich von Tamoxifen (0,1 - 10,0 mg/Tier) konnte keine vollständige Hemmung der Rezeptivität erreicht werden. Normale Schwangerschaften wurden bei 30% (10,0 mg) und 90% bis 100% (<1,0 mg) beobachtet. Auch nach der Behandlung mit hohen Onapriston-Dosen sind gelegentlich Schwangerschaften aufgetreten.

Nach einer Kombinationsbehandlung mit Onapriston und Tamoxifen (jeweils 1,0 mg) wird in allen Fällen eine vollständige Hemmung der Rezeptivität beobachtet. 100%ige Rezeptivitätshemmung bedeutet eine vollständige Vermeidung von Schwangerschaften.

Bei niedrigeren Dosen von Tamoxifen und Onapriston (<1,0 mg), die alleine keine bzw. eine marginale Wirkung aufweisen, lag die Rezeptivitätshemmrate bei 80% bis 100% aller Tiere.

**Patentansprüche**

1. Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) und mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener (AO) Wirkung, jeweils in nicht-ovulationshemmender Dosierung in einer einzelnen Dosiseinheit, zur Herstellung von Arzneimitteln zur weiblichen Kontrazeption.
2. Verwendung mindestens eines kompetitiven Progesteronantagonisten und eines Antiöstrogens nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur postkoitalen weiblichen Fertilitätskontrolle in einer einmalig zu verabreichenden Dosiseinheit.
3. Verwendung mindestens eines kompetitiven Progesteronantagonisten und eines Antiöstrogens nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur bedarfsorientierten weiblichen Fertilitätskontrolle, welches unabhängig vom Zeitpunkt des Menstruationszyklus angewandt werden kann, in einer einmalig zu verabreichenden Dosiseinheit.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß der kompetitive Progesteronantagonist aus der Gruppe der folgenden Verbindungen ausgewählt ist:  
*11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-estra-4,9-dien-3-on,*  
*(Z)-11β-(4-Acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on,*  
*(Z)-6'-(4-Cyanphenyl)-9,11α-dihydro-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on,*  
*(Z)-9,11α-Dihydro-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on,*  
*17α-Hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-11β-[4-(1-methylethenyl)phenyl]-13α-estra-4,9-dien-3-on,*  
*11β-[4-(3-Furanyl)phenyl]-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-estra-4,9-dien-3-on*  
*(Z)-11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on,*  
*(E)-11β-[4-[(Acetoxy)imino]methyl]phenyl]-17β-methoxy-17α-(methoxymethyl)estra-4,9-dien-3-on,*

(E)-11 $\beta$ -{4-[[[(Ethoxycarbonyl)oxy]imino]methyl]phenyl]-17 $\beta$ -methoxy-17 $\alpha$ -(methoxymethyl)estra-4,9-dien-3-on,

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung mit antiöstrogener Wirkung ein Östrogenantagonist ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Östrogenantagonist aus der Gruppe der folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

(Z)-N,N-Dimethyl-2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]ethanamin,

1-[2-[4-(3,4-Dihydro-6-methoxy-2-phenyl-1-naphthalinyl)phenoxy]ethyl]pyrrolidin-hydrochlorid,

[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-benzothienyl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]methanon-hydrochlorid (Raloxifen),

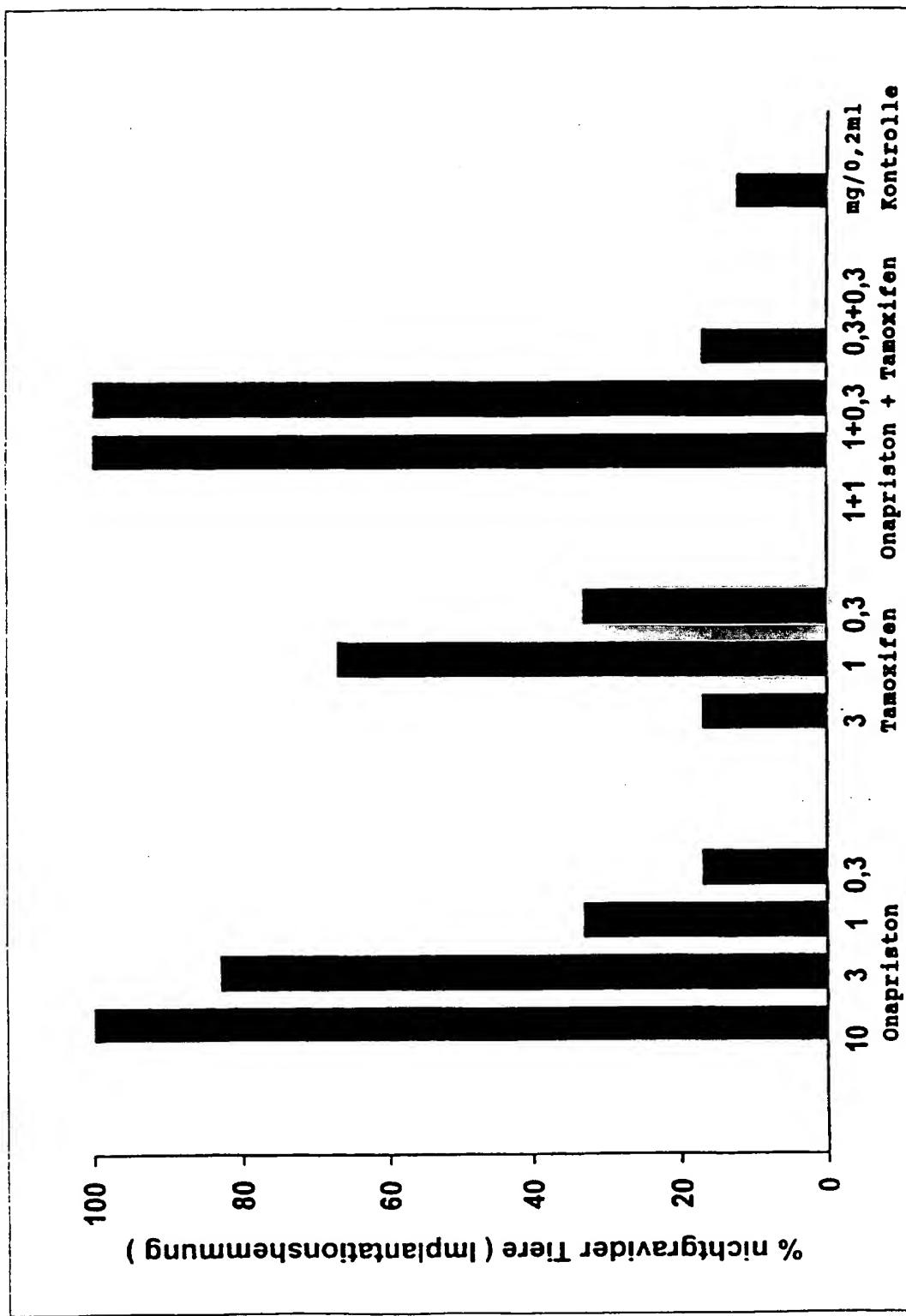
N-Butyl-11-(3,17 $\beta$ -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-N-methylundecansäureamid,  
7 $\alpha$ -[9-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol.

7. Verwendung von (Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on als PA und (Z)-N,N-Dimethyl-2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]ethanamin als AÖ nach einem der Ansprüche 1-3.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß der kompetitive Progesteronantagonist und das Antiöstrogen in dem Arzneimittel zur Applikation in lokaler, topischer, enteraler oder parenteraler Weise hergerichtet ist.

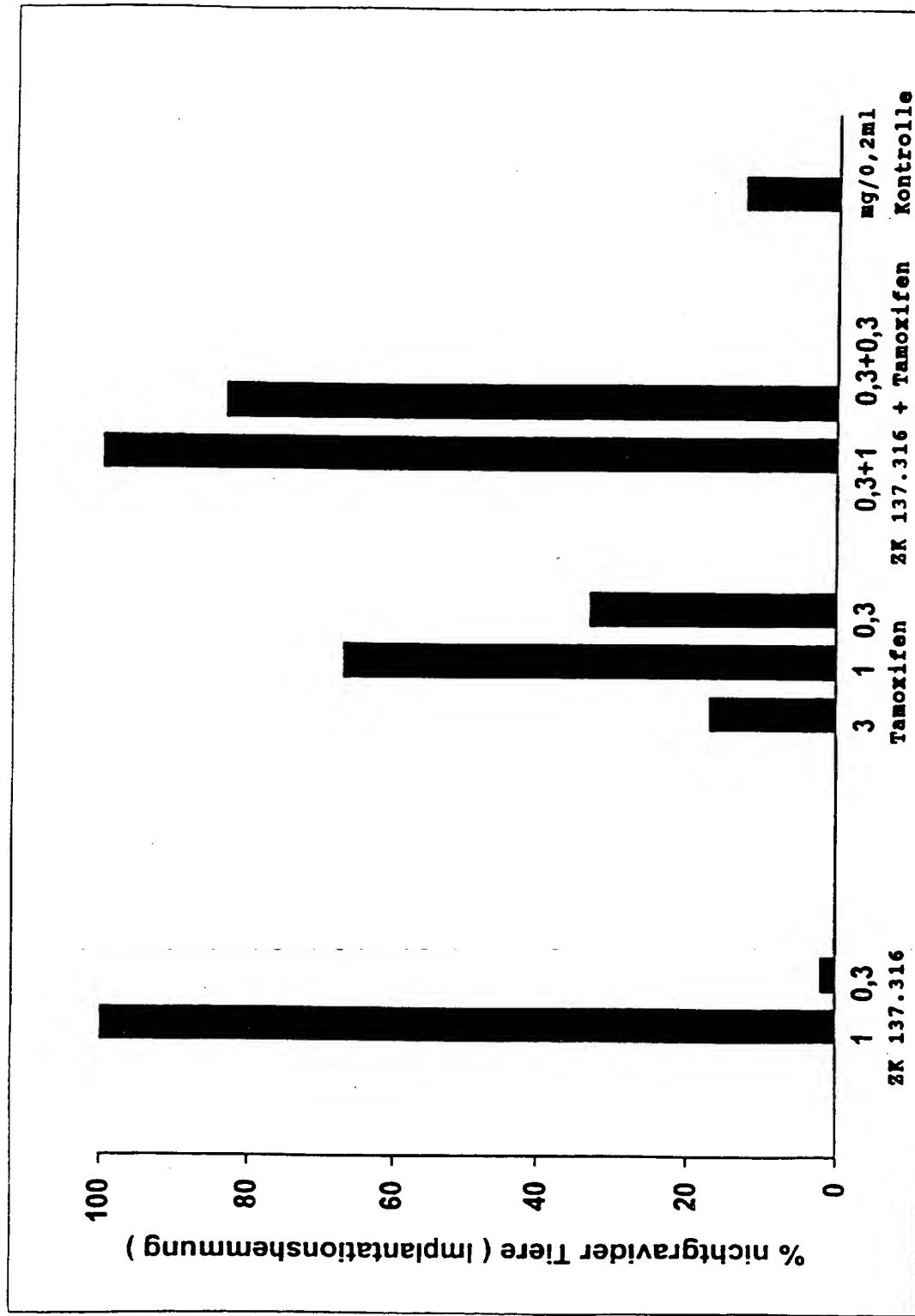
## Rezeptivitätshemmung / Meerschweinchen nach postkoitaler Behandlung

Behandlung: d1 - d6 p.c. / Applikation: s.c. / Autopsie: d12 p.c. ( n = 6 / Gruppe )



## Rezeptivitätshemmung / Meerschweinchchen nach postkoitaler Behandlung

Behandlung: d1 - d6 p.c. / Applikation: s.c. / Autopsie: d12 p.c. ( n = 6 / Gruppe )



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/05106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/565 // (A61K31/565, 31:565), (A61K31/565, 31:135)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 310 541 (SCHERING AG) 5 April 1989 see claims ---	1-8
A	EP,A,0 310 542 (SCHERING AG) 5 April 1989 see abstract -----	1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 1996

Date of mailing of the international search report

29.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 95/05106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0310541	05-04-89	DE-A-	3733478	13-04-89
		AT-T-	106730	15-06-94
		AU-B-	2332188	20-04-89
		AU-B-	2332288	08-06-89
		CA-A-	1330039	07-06-94
		CA-A-	1329126	03-05-94
		DE-D-	3850026	06-07-95
		DE-A-	3876582	21-01-93
		EP-A-	0310542	05-04-89
		ES-T-	2053795	01-08-94
		ES-T-	2055745	01-09-94
		JP-A-	1106823	24-04-89
		JP-A-	1106822	24-04-89
		US-A-	4888331	19-12-89
<hr/>				
EP-A-0310542	05-04-89	DE-A-	3733478	13-04-89
		AT-T-	106730	15-06-94
		AU-B-	2332188	20-04-89
		AU-B-	2332288	08-06-89
		CA-A-	1330039	07-06-94
		CA-A-	1329126	03-05-94
		DE-D-	3850026	06-07-95
		DE-A-	3876582	21-01-93
		EP-A,B	0310541	05-04-89
		ES-T-	2053795	01-08-94
		ES-T-	2055745	01-09-94
		JP-A-	1106823	24-04-89
		JP-A-	1106822	24-04-89
		US-A-	4888331	19-12-89
<hr/>				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/05106

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

**IPK 6 A61K31/565 // (A61K31/565, 31:565), (A61K31/565, 31:135)**

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

**IPK 6 A61K**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 310 541 (SCHERING AG) 5.April 1989 siehe Ansprüche ----	1-8
A	EP,A,0 310 542 (SCHERING AG) 5.April 1989 siehe Zusammenfassung -----	1-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfahrung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13.Mai 1996

29.05.96

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

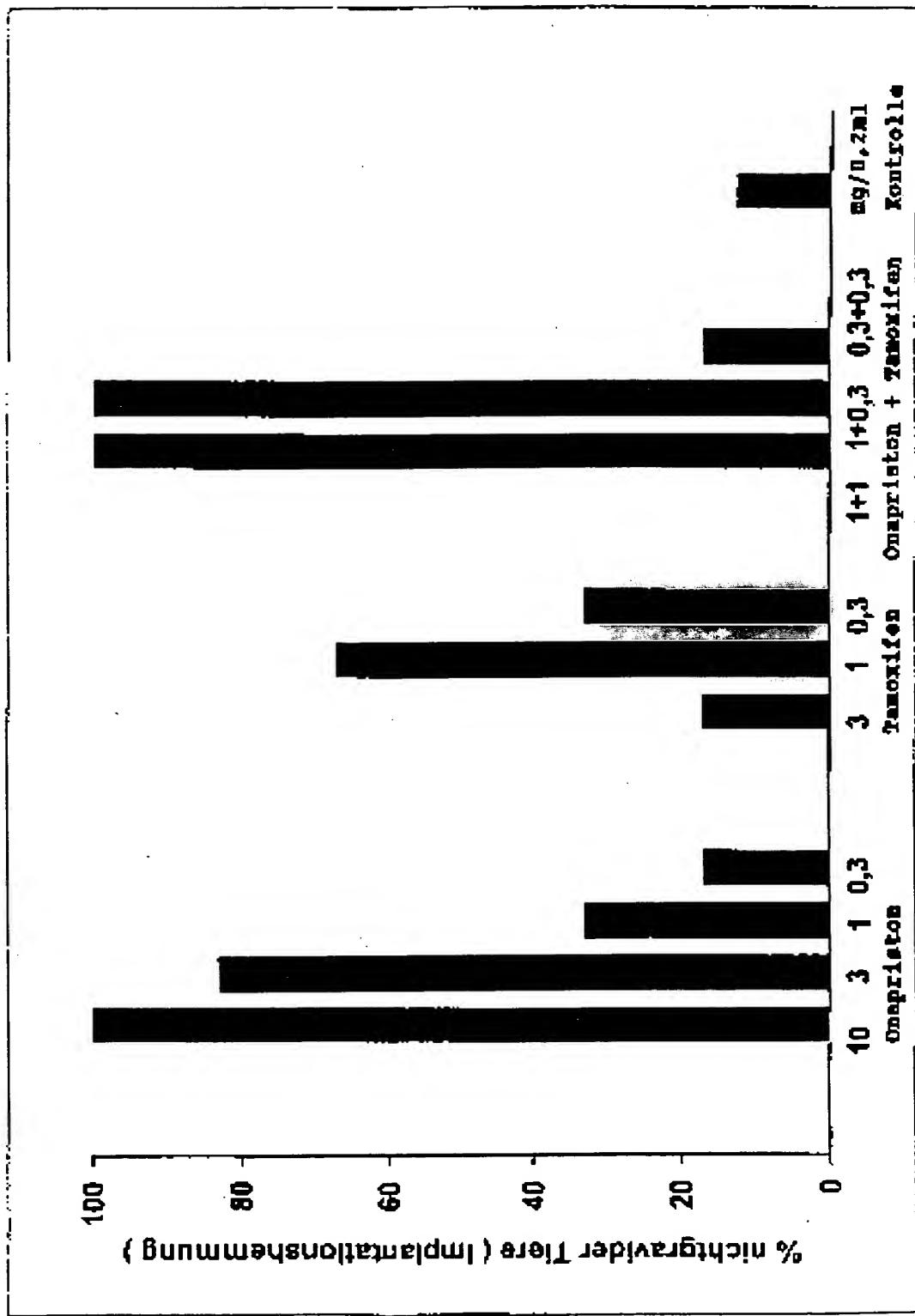
Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/05106

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0310541	05-04-89	DE-A-	3733478	13-04-89
		AT-T-	106730	15-06-94
		AU-B-	2332188	20-04-89
		AU-B-	2332288	08-06-89
		CA-A-	1330039	07-06-94
		CA-A-	1329126	03-05-94
		DE-D-	3850026	06-07-95
		DE-A-	3876582	21-01-93
		EP-A-	0310542	05-04-89
		ES-T-	2053795	01-08-94
		ES-T-	2055745	01-09-94
		JP-A-	1106823	24-04-89
		JP-A-	1106822	24-04-89
		US-A-	4888331	19-12-89
<hr/>				
EP-A-0310542	05-04-89	DE-A-	3733478	13-04-89
		AT-T-	106730	15-06-94
		AU-B-	2332188	20-04-89
		AU-B-	2332288	08-06-89
		CA-A-	1330039	07-06-94
		CA-A-	1329126	03-05-94
		DE-D-	3850026	06-07-95
		DE-A-	3876582	21-01-93
		EP-A,B	0310541	05-04-89
		ES-T-	2053795	01-08-94
		ES-T-	2055745	01-09-94
		JP-A-	1106823	24-04-89
		JP-A-	1106822	24-04-89
		US-A-	4888331	19-12-89
<hr/>				

## Rezeptivitätshemmung / Meerschweinchen nach postkoitaler Behandlung

Behandlung: d1 - d6 p.c. / Applikation: s.c. / Autopsie: d12 p.c. (n = 6 / Gruppe)



2/2

## Rezeptivitätshemmung / Meerschweinchen nach postkoitaler Behandlung

Behandlung: d1 - d8 p.c. / Applikation: s.c. / Autopsie: d12 p.c. (n = 6 / Gruppe)

